

Стероидсберегающая стратегия терапии васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

Егорова О.Н.¹, Тарасова Г.М.¹, Дацина А.В.¹, Исаева Б.Г.², Дильманова Д.С.²,
Исаева С.М.², Ли́ла А.М.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы;

³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Республика Казахстан, 050012, Алматы, ул. Толе би, 94;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Терапия васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), традиционно проводилась глюкокортикоидами (ГК) и иммунодепрессантами (ИД), что нередко провоцировало развитие инфекции, сахарного диабета и других нежелательных явлений (НЯ). Разработка стероидсберегающей стратегии с применением генно-инженерных биологических (ГИБП, в том числе ритуксимаба и др.) и синтетических таргетных (авакопан) препаратов радикально улучшила течение заболевания. В настоящее время появляется все больше фундаментальных и клинических исследований многочисленных ГИБП, которые эффективно уменьшают проявления НЯ, связанных с ГК и ИД. Стероидсберегающая стратегия терапии не только демонстрирует значительную эффективность, но и открывает новые перспективы лечения пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами.

Ключевые слова: васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; стероидсберегающая терапия; глюкокортикоиды; иммунодепрессанты; генно-инженерные биологические препараты; ритуксимаб; авакопан.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Тарасова ГМ, Дацина АВ, Исаева БГ, Дильманова ДС, Исаева СМ, Ли́ла АМ. Стероидсберегающая стратегия терапии васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Современная ревматология. 2024;18(5):107–115. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-107-115

Steroid-sparing strategy for the treatment of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies

Egorova O.N.¹, Tarasova G.M.¹, Datsina A.V.¹, Issayeva B.G.², Dilmanova D.S.²,
Issayeva S.M.², Lila A.M.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²94, Tole bi Street, Almaty 050012, Republic of Kazakhstan;

³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Glucocorticoids (GC) and immunosuppressants (IS) are traditional treatments for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), often resulting in the development of infections, diabetes mellitus and other adverse events (AEs). The development of a steroid-sparing strategy using biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs, including rituximab, etc.) and synthetic targeted drugs (avacopan) has radically improved the course of the disease. Currently, there are increasing number of basic and clinical trials of numerous bDMARDs that effectively reduce the number of AEs associated with GC and IS. The steroid-sparing therapeutic strategy not only shows considerable efficacy, but also opens up new perspectives for the treatment of patients with ANCA-associated systemic vasculitis.

Keywords: vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies; steroid-sparing therapy; glucocorticoids; immunosuppressants; genetically engineered biological drugs; rituximab; avacopan.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Tarasova GM, Datsina AV, Issayeva BG, Dilmanova DS, Issayeva SM, Lila AM. Steroid-sparing strategy for the treatment of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(5):107–115. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-107-115

Васкулит, опосредованный антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляет собой сложное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется воспалением и некрозом стенок мелких и средних кровеносных сосудов, что приводит к дезинтеграции тканей и дисфункции органов. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты (ААВ) включают микроскопический полиангиит (МПА), гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). Протеиназа 3 (ПР3) и миелопероксидаза (МПО) — два основных антигена, которые обнаруживаются в цитоплазме нейтрофилов и взаимодействуют с АНЦА. ПР3-АНЦА обычно связаны с ГПА, тогда как МПО-АНЦА служит важным диагностическим маркером МПА [1]. Примерно у 30–40% больных ЭГПА присутствуют АНЦА [2].

Ежегодная заболеваемость ААВ составляет 1,2–2,0 случая на 100 тыс., а их распространенность — 4,6–18,4 случая на 100 тыс. [3]. Заболеваемость ГПА колеблется от 2 до 13 случаев на 1 млн в год с более высокими показателями в Северной Европе [4], в то время как для МПА она составляет от 1,25 до 18,2 случаев на 1 млн и достигает максимума в Японии и Южной Европе [5, 6]. Значимо реже диагностируется ЭГПА — от 0,9 до 4 случаев на 1 млн в год, при этом не наблюдается гендерных различий [6].

ААВ регистрируется в любом возрасте, но чаще выявляется в 40–60 лет, независимо от пола. ГПА встречается преимущественно у европеоидных мужчин, их средний возраст составляет 35–50 лет [4, 5]. Напротив, пациенты с МПА на момент диагностики заболевания почти на 10 лет старше, чем больные ГПА, мужчины и женщины заболевают с одинаковой частотой [5, 6].

ГПА и МПА характеризуются некротизирующим васкулитом, который может поражать практически любой

орган, но в основном страдают почки, легкие, верхние дыхательные пути, кожа, глаза и периферические нервы. Гранулематозное воспаление и многоядерные гигантские клетки являются ключевыми патологическими признаками заболеваний. Их появление обусловлено чрезмерной активацией циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов после связывания с АНЦА. Это приводит к некротическому васкулиту с воспалительными и ишемическими повреждениями, фиброзу ремоделированию тканей и нарушению функции пораженных органов. ЭГПА во многом отличается от других ААВ и проявляется бронхиальной астмой с поздним началом и риносинуситом, а также эозинофилией периферической крови и признаками васкулита. Патогенез ЭГПА изучен недостаточно, связан с пролиферацией и активацией эозинофильных гранулоцитов, опосредованной интерлейкином (ИЛ) 5 и ИЛ13 [4].

Индивидуальные терапевтические решения требуют оценки активности заболевания, ранее существовавшего и необратимого повреждения органов, риска рецидивов, а также общего прогноза и качества жизни. Принятый подход к терапии ААВ включает индукцию ремиссии, ее поддержание и мониторинг для своевременного выявления возможных рецидивов. Согласно рекомендациям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) и ERA-EDTA (European Renal Association — European Dialysis Transplantation Association), на первом этапе терапии у пациентов с органом или жизнеугрожающим развитием ГПА и МПА, как правило, применяется комбинация высоких доз глюкокортикоидов (ГК) с **циклофосфамидом** (ЦФ) и/или ритуксимабом (РТМ; табл. 1) [7, 8]. У пациентов с легким течением заболевания, не представляющим угрозы для жизни, может использоваться комбинация ГК с азатиоприном (АЗА) или микофенолата мофетилем (ММФ) либо метотрексатом (МТ; см. табл. 1)

Таблица 1. Основные схемы снижения дозы ГК для индукции ремиссии, по данным РКИ
Table 1. Main regimens for GC dose reduction for remission induction according to randomized clinical trials data

Показатель	PEXIVAS [20]						LOVAS [21]	ABK 30 мг 2 раза/сут + ГК 20 мг/сут [47, 48]	
Терапия	Пульс-терапия ГК + ЦФ ±7 ПО ±7 ПО ±7 ПО						ГК 0,5 мг/кг/сут + РТМ 375 мг/м²/нед, 4 введения ГК, мг/сут	Пульс-терапия ГК + РТМ 375 мг/м²/нед, 1 раз в 4 нед, далее АЗА 2 мг/кг/сут до 52 нед	
	Стандартная схема приема ГК, мг/сут			Сниженные дозы ГК, мг/сут				ГК, мг/сут	
Масса тела	<50 кг	50—75 кг	>75 кг	<50 кг	50—75 кг	>75 кг	—	>55 кг	<55 кг
Недели приема ГК	Доза ГК, мг/сут								
1	50	60	75	50	60	75	37,5	60	45
2	25	30	40	25	30	40	37,5	45	45
3—4	20	25	30	20	25	30	18,75	30 (3 нед) 25 (4 нед)	30 (3 нед) 25 (4 нед)
5—6	15	20	25	15	20	25	7,5	25	25
7—8	12,5	15	20	12,5	15	20	5	20	20
9—10	10	12,5	15	10	12,5	15	4	15	15
11—12	7,5	10	12,5	7,5	10	12,5	3	10	10
13—14	7,5	10	12,5	6	7,5	10	2	10	10
15—16	7,5	10	12,5	5	5	7,5	2	5	5
17—18	7,5	10	12,5	5	5	7,5	1	5	5
19—20	5	5	5	5	5	5	1	5	5
21—22	5	5	5	5	5	5	0	0	0
23—52	5	5	5	5	5	5	0	0	0

Примечание. После 52 нед терапия проводится в соответствии с локальной практикой. ПО — плазмообмен.

Таблица 2. Краткое описание протоколов лечения ГПА, МПА и ЭГПА [8, 29, 30, 37, 42, 45, 47, 48, 55, 70, 72, 74]

Table 2. Brief description of treatment protocols for granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [8, 29, 30, 37, 42, 45, 47, 48, 55, 70, 72, 74]

ААВ	Препарат	Этапы терапии	Дозы
ГПА/МПА	ГК	Индукция и поддержание ремиссии	См. табл. 1
	Пульс-терапия с ЦФ	Индукция ремиссии: жизнеугрожающие поражения органов (почек, легких, глаз, мозга)	15 мг/кг в/в (максимум 1200 мг/пульс) на неделях 0, 2 и 4, затем каждые 3 нед до ремиссии, максимум 10 введений или 2 мг/кг перорально ежедневно, в общей сложности 3–6 мес
	РТМ		375 мг/м ² в/в исходно, через 1, 2, 3 нед или 1000 мг в/в в 1-й и 15-й дни
	ОНТ		1000 мг в/в в 1-й и 15-й дни с уменьшением дозы ГК
	АВК		30 мг 2 раза в сутки
	МТ	Индукция и поддержание ремиссии: заболевание, не представляющее угрозы для органов/жизни, все стадии тяжести	15–25 мг 1 раз в неделю
	ММФ		2000–3000 мг/сут перорально
	РТМ	Поддержание ремиссии: все стадии тяжести	1000 мг в/в каждые 4 мес или 500 мг в/в каждые 6 мес в течение 18–36 мес
	БЛМ АВК АЗА ЛЕФ ТЦЗ		10 мг/кг после индукции ремиссии РТМ или ЦФ с ГК 30 мг 2 раза в сутки 2 мг/кг/сут перорально, максимум 200 мг/сут 20–30 мг/сут перорально 8 мг/кг каждые 4 нед
	Иммуноглобулины	Рефрактерное заболевание	Однократный курс (2 г/кг) добавляется к стандартной индукционной терапии
	Алемтузумаб		60 мг/сут или 30 мг/сут
ЭГПА	Пульс-терапия с ЦФ	Индукция ремиссии: жизнеугрожающие поражения органов	600 мг/м ² в 1-й, 15-й и 29-й дни, в последующем по 500 мг через каждые 3 нед 6 раз
	РТМ		По 1 г в 1-й и 15-й дни
	Меполизумаб	Индукция и поддержание ремиссии: заболевание, не представляющее угрозы для органов/жизни, все стадии тяжести	300 мг подкожно каждые 4 нед
	Монотерапия ПЗ		1 мг/кг/сут в течение 3 нед (максимум 80 мг/сут), затем каждые 2 нед снижение на 7,5 мг до 0,25 мг/кг/сут через 3 мес, после чего снижение на 5 мг каждые 2 нед до 10 мг/сут, а затем — на 1 мг каждые 3 нед до минимальной эффективной дозы
	АЗА МТ ММФ		2 мг/кг/сут, максимум 200 мг/сут 15–25 мг 1 раз в неделю. 2000–3000 мг/сут

Примечание. В/в — внутривенно. ЛЕФ — лефлуномид; ПЗ — преднизолон.

[7, 8]. Несмотря на эффективность данной терапии, она сопряжена с риском возникновения ряда токсических нежелательных явлений (НЯ), вероятно, обусловленных неселективным действием препаратов на различные ткани и типы клеток. У пациентов, получающих высокие кумулятивные дозы ГК, нередко развиваются инфекции [9], такие дозы также оказывают неблагоприятное воздействие на многие системы организма, способствуя появлению скелетно-мышечных изменений (остеопороза, аваскулярного некроза и миопатии) [10], эндокринологической дисфункции (сахарного диабета и угнетения функции надпочечников) [11], повышению риска сердечно-сосудистой патологии (гипертонии, атеросклероза, сердечной недостаточности), оф-

тальмологических нарушений (глаукомы и катаракты), поражения желудочно-кишечного тракта (язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и желудочно-кишечного кровотечения), психических нарушений и др. [12, 13]. Согласно данным Т.С. Yao и соавт. [14], короткие курсы терапии высокими дозами ГК увеличивают риск НЯ. Более того, показатели смертности при некоторых формах васкулита остаются выше, чем у населения в целом, несмотря на выраженный терапевтический эффект ГК [15]. О. Flossmann и соавт. [16] указывают, что причиной большинства летальных исходов является не васкулит, а инфекции и сердечно-сосудистые осложнения, которые связаны с лечением ГК. В последние годы наблюдается тенденция к минимизации высоких

доз ГК, включая пульс-терапию метилпреднизолоном, особенно у пациентов с торпидным течением заболевания [17]. Между тем метаболиты ЦФ вызывают токсическое поражение мочевого пузыря и репродуктивных органов, что в долгосрочной перспективе может привести к таким осложнениям, как образование злокачественных опухолей [18] и бесплодие [19].

НЯ ГК и ЦФ у пациентов с ААВ стимулировали разработку стероидсберегающих стратегий лечения, которые обеспечили существенное улучшение его результатов. В недавнем исследовании PEXIVAS (индукционная терапия ГК и ЦФ с плазмообменом или без него при тяжелом поражении почек или диффузном альвеолярном кровоизлиянии у больных ААВ) представлен режим ускоренного снижения дозы ГК, который получил широкое распространение. При этом эффективность лечения была сопоставимой в двух группах (табл. 2), в то время как частота НЯ, в первую очередь инфекционных осложнений, бессонницы и впервые выявленного сахарного диабета достоверно снижалась при быстром уменьшении дозы ГК. [20]. Последующее рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), проведенное S. Furuta и соавт. [21], в которое были включены пациенты без тяжелого гломерулонефрита или альвеолярного кровоизлияния, также показало, что режим приема пониженных доз ГК не уступает по эффективности высоким дозам ГК в комбинации с РТМ в отношении индукции ремиссии (см. табл. 2). Впоследствии Y. Xiao и соавт. [22] доказали, что терапия средними и низкими дозами ГК ведет к снижению рисков летальности и развития терминальной стадии заболевания почек. В совокупности эти данные стали основанием для условной рекомендации ACR (American College of Rheumatology) назначать ГК в сниженных, а не в высоких дозах для индукции ремиссии у пациентов с активным тяжелым течением ГПА или МПА [23].

За последние несколько десятилетий применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) радикально улучшило течение системного васкулита. Терапия ААВ перешла от использования цитотоксических препаратов к применению ГИБП как для индукции, так и для поддержания ремиссии заболевания. В настоящее время растет число фундаментальных и клинических исследований многочисленных лекарственных препаратов, которые не только существенно снижают частоту НЯ, связанных с ГК и иммунодепрессантами (ИД), но и демонстрируют значительную терапевтическую эффективность (см. табл. 2).

РТМ — химерное моноклональное антитело мыши/человека против CD20 IgG1, которое было одобрено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 2011 г. и с успехом используется в лечении ААВ. Консенсус экспертов Великобритании (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) 2020 г. рекомендовал длительное применение РТМ (см. табл. 1), причем после его назначения необходимо прекратить прием ИД и отменить ГК в течение 6–12 мес [24]. Однако уже в 2021 г. рабочая группа по заболеваниям почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) предлагает назначать ГК в комбинации с ЦФ или РТМ в качестве начальной схемы лечения при *вновь возникшем* ААВ [25]. Для пациентов с уровнем креатинина в сыворотке крови >354 мкмоль/л комбинация ЦФ + ГК является индукционной терапией первого выбора, хотя может быть также рассмотрена комбинация РТМ + ЦФ (см. табл. 1). Для поддерживающей

терапии после индуцированной ремиссии рекомендуется АЗА или РТМ в сочетании с низкими дозами ГК или только РТМ. Реиндукционная терапия РТМ предпочтительна для пациентов с рецидивом. При рефрактерном заболевании доза ГК может быть увеличена и в схему лечения следует включить РТМ или ЦФ [26–28]. Рекомендации EULAR 2022 г. [8] и PANLAR (Pan-American League of Associations for Rheumatology) 2023 г. [29] аналогичным образом предлагают использовать ГК в комбинации с РТМ для индукции ремиссии у пациентов с впервые возникшим или рецидивирующим ГПА или МПА (см. табл. 1).

Что касается оценки безопасности, то как рекомендации KDIGO 2024 г. [30], так и многочисленные авторитетные исследования [31, 32] подтверждают, что частота инфекций при назначении РТМ и ЦФ в качестве терапии индукции ремиссии первой линии примерно сопоставима. Однако в академическом сообществе существуют разные мнения относительно сравнения безопасности этих двух вариантов лечения. Кроме того, проведенный комплексный метаанализ показал, что совокупная частота тяжелых инфекций была значительно выше в группе ЦФ/АЗА по сравнению с группой РТМ/АЗА в течение всего периода наблюдения [33]. Китайские исследователи продемонстрировали, что РТМ в низких дозах (общая доза — 375 мг/м²/нед в течение 4 нед) был сопоставим по эффективности с ЦФ, но частота серьезных НЯ при использовании РТМ оказалась существенно меньшей (см. табл. 1) [34]. Аналогичные данные представили японские исследователи, которые установили, что при тяжелом течении ААВ терапия РТМ связана с более низким риском грибковых инфекций и пневмоцистной пневмонии, чем применение ЦФ [35]. Также, согласно рекомендациям KDIGO 2024 г., для индукционной терапии у ослабленных пожилых пациентов лучше использовать РТМ, чем ЦФ [30], хотя конкретные доказательства остаются неясными.

После успеха РТМ было разработано второе поколение гуманизированных и полностью химерных моноклональных антител против CD20 (anti-CD20 McAb), которые представляют собой молекулы IgG1 против CD20 типа I (ритуксимабоподобные) с намеренно модифицированными фармакодинамическими профилями [36]. Одним из таких препаратов является *обинтузумаб* (ОНТ), позволяющий значительно снизить риск рецидива при ААВ [37]. Исследование *in vitro* с использованием клеток пациентов с ГПА показало, что ОНТ более эффективно, чем РТМ, уменьшал количество В-клеток и активацию NK-клеток благодаря оптимизированной активности, связанной с Fc-фрагментами [37, 38]. ОНТ, по-видимому, является безопасным и эффективным препаратом для больных ААВ с рефрактерным течением заболевания, а также при плохой переносимости РТМ (см. табл. 2) [37]. В настоящее время проводится РКИ, в котором сравнивается эффективность ОНТ и РТМ для лечения позитивных по АНЦА к PR3 пациентов с ААВ (NCT05376319) [39].

Фактор, стимулирующий лимфоциты (BLyS), является представителем семейства фактора некроза опухоли (ФНО), играющим уникальную роль в развитии/дифференцировке В-клеток при аутоиммунных заболеваниях [40]. BLyS экспрессируется нейтрофилами, которые идентифицируются ключевыми клетками в патогенезе ААВ [41]. *Белимумаб* (БЛИМ) представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1λ против BLyS. Он одобрен для лечения

взрослых пациентов с активной системной красной волчанкой, получающих стандартную терапию. В двух исследованиях продемонстрировано, что двойная иммунотерапия (АЗА/БЛМ или РТМ/БЛМ), нацеленная на В-клетки (т. е. истощение В-клеток и блокада BLyS), может быть более эффективной, чем монотерапия этими препаратами (см. табл. 2) [42, 43].

В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений стероидсберегающей стратегии представляется применение *авакопана* (ABK), первого перорального селективного антагониста рецептора компонента комплемента C5a (C5aR1 или CD88), который конкурентно блокирует взаимодействие между C5aR1 и анафилатоксином C5a. На фоне специфической и селективной блокады C5aR1 ABK уменьшаются провоспалительные эффекты C5a, включающие активацию нейтрофилов, их миграцию и адгезию в области участков воспаления эндотелия мелких сосудов, ретракцию и повышение проницаемости эндотелиальных клеток сосудов [44].

В настоящее время ABK одобрен в нескольких странах, включая США и Японию, для лечения ГПА и МПА [45]. В ноябре 2021 г. ABK был разрешен для лечения взрослых пациентов с тяжелым активным AAB в комбинации с РТМ или ЦФ [46]. В исследовании ADVOCATE у 331 пациента с AAB оценивались эффективность и безопасность ABK. Пациенты получали ABK в дозе 30 мг 2 раза в сутки на протяжении 52 нед на фоне постепенного снижения дозы ГК в течение 20 нед. В группе сравнения (n=164) использовали плацебо ABK 2 раза в сутки в общей сложности 52 нед с ГК (снижение дозы с 60 мг/сут до отмены в течение 20 нед). Пациенты обеих групп получали иммуносупрессивную терапию (РТМ или ЦФ) согласно установленным протоколам. Через 26 нед после начала лечения клинический ответ в группе ABK не отличался от такового в группе ГК (см. табл. 2). Отмечалось уменьшение относительного риска развития рецидива на 54% после 52 нед (отношение рисков, ОР 0,46; 95% доверительный интервал, ДИ 0,25–0,84) терапии ABK [47]. Стероидсберегающий эффект ABK (уменьшение максимальных доз и длительности применения ГК) проявился в снижении кумулятивной дозы ГК на 56% через 52 нед, а также в уменьшении симптомов токсических эффектов ГК в виде уменьшения индекса токсичности ГК (Glucocorticoid Toxicity Index, GTI) [47]. В другом РКИ в течение 20 нед сравнивалась эффективность монотерапии ГК (60 мг/сут со снижением дозы до отмены) и комбинированной терапии ГК (20 мг/сут) и ABK (60 мг/сут; см. табл. 1 и 2). Основной конечной точкой являлось уменьшение Бирмингемского индекса клинической активности (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) $\geq 50\%$. В этой работе не выявлено различий по безопасности и эффективности между двумя группами [48]. Р.А. Merkel и соавт. [49] показали, что добавление ABK к стандартной терапии ГК в сочетании с РТМ или ЦФ не только хорошо переносилось, но и увеличивало продолжительность ремиссии AAB. Другое исследование продемонстрировало эффективность проводившегося в течение 52 нед комбинированного лечения ГК и ABK у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [50]. F.B. Cortazar и соавт. [51] сообщили о 3 случаях быстро прогрессирующего AAB, требовавших заместительной почечной терапии. Пациенты получали ABK в комбинации с РТМ и/или ЦФ наряду с быстрым снижением дозы ГК. У всех больных наблюдалось значительное улучшение функции почек, гемо-

диализ был прекращен. Интересно, что ABK не влияет на уровень АНЦА, но снижает активность AAB [52, 53]. Согласно рекомендациям KIDGO 2024 г., ABK одобрен в качестве эффективной альтернативной терапии для пациентов, которым показано назначение высоких доз ГК, а также при поражении почек с низкой скоростью клубочковой фильтрации (см. табл. 1).

Таким образом, ABK позволяет применять новую стратегию лечения и может привести к изменению стандартной терапии AAB, а в будущем, возможно, и полностью заменить использование ГК.

Клеточный иммунитет играет решающую роль в патогенезе AAB. CD4+ Т-клетки способствуют выработке АНЦА, и как CD4+, так и CD8+ Т-клетки распознают антигены АНЦА, депонированные в периферических тканях, через активированные нейтрофилы. *Алемтузумаб* представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к CD52, которое уменьшает число всех лимфоцитов и оказывает особенно длительное действие на Т-клетки, в результате чего количество CD4+ Т-клеток восстанавливается примерно через 60 мес после прекращения терапии [54]. В исследовании ALEVIATE было включено 23 пациента с рефрактерным AAB или болезнью Бехчета, которые были рандомизированы для получения 60 или 30 мг/сут алемтузумаба (см. табл. 2). Через 6 мес эффективность терапии отмечена у 2/3, а через 12 мес — у 1/3 пациентов. Дозозависимых результатов не выявлено [55]. Алемтузумаб в качестве иммунотерапевтического средства, нацеленного на Т-клетки, демонстрирует определенный потенциал в лечении AAB, но требуются дальнейшие исследования.

Абатацетм (АБЦ) представляет собой слитый белок CTLA-4-Ig, который связывается с костимулирующими лигандами CD80 и CD86 и блокирует их взаимодействие с костимулирующими рецепторами CD28 и CTLA-4, экспрессируемыми Т-клетками, тем самым ингибируя активацию Т-клеток [56]. С. Mettler и соавт. [57] назначали АБЦ 6 пациентам с рефрактерным и/или рецидивирующим ГПА, эффективность лечения отмечена менее чем в 50% случаев. В другом исследовании в течение 2 мес проводилась двухкомпонентная терапия ГК (30 мг/сут), АБЦ и АЗА либо ММФ или МТ. У 18 (90%) из 20 пациентов с нетяжелым рецидивирующим ГПА наблюдалось улучшение состояния, а у 16 (80%) — ремиссия после 1,9 мес лечения. Более того, на фоне терапии АБЦ прием ГК удалось прекратить у 11 (73%) из 15 пациентов. Однако у 7 больных зафиксировано 9 тяжелых НЯ, включая 7 инфекций, которые были успешно купированы [58].

ФНО α играет центральную роль в патогенезе AAB, индуцируя активацию нейтрофилов, что приводит к повреждению эндотелия сосудов [59]. Наличие данного механизма позволяет предположить возможность применения *моноклональных антител против ФНО α* (инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб) для лечения AAB. Однако проведенный метаанализ данных четырех РКИ показал, что этанерцепт и инфликсимаб не продемонстрировали значительной эффективности в достижении ремиссии заболевания или предотвращении рецидива у пациентов с ГПА и МПА [60, 61]. Следует отметить, что комбинация ЦФ с этанерцептом значимо повышала риск развития солидных злокачественных новообразований по сравнению с общей популяцией [62]. В другом многоцентровом проспективном исследовании с небольшой

выборкой индукционная терапия инфликсимабом привела к снижению дозы ГК и развитию ремиссии у 88% пациентов с ААВ [63]. Аналогичные данные представили и другие авторы [64, 65]. Проспективное исследование, в которое было включено 14 пациентов с активным ААВ, показало, что при использовании адалимумаба в комбинации с ЦФ ремиссия была достигнута в 11 (78,5%) случаях в течение 14 нед (в среднем 12 нед) со снижением дозозависимости ГК. По эффективности и безопасности этот режим существенно не отличался от стандартной терапии, однако 1 пациент умер, а у 3 развились инфекции [66].

ИЛ6 и хемокины могут играть роль в патогенезе ААВ [67, 68]. **Тоцилизумаб** (ТЦЗ), антитело против рецептора ИЛ6, является препаратом первой линии для лечения пациентов с гигантоклеточным артериитом [69]. Интересные данные представили Р.Ф. Tang и соавт. [70], которые наблюдали повышенную экспрессию ИЛ6 у пациента с рефрактерным ГПА. После терапии ТЦЗ отмечены клиническое улучшение и нормализация уровней маркеров воспаления, включая ИЛ6. Аналогичные результаты получены А. Verti и соавт. [71], а лечение ТЦЗ вызвало устойчивую ремиссию заболевания у пациентов с генерализованным МПА. В проспективном одноцентровом когортном исследовании монотерапии ТЦЗ при МПА 2 (33,3%) из 6 пациентов достигли полной ремиссии через 6 мес и 3 (50,0%) — через 12 мес. Четыре (66,7%) пациента прекратили лечение через 1 год, рецидивов заболевания не отмечалось в течение 6–15 мес [72]. Вероятно, монотерапия ТЦЗ может рассматриваться как приемлемая стратегия лечения некоторых пациентов с ААВ.

ИЛ5 — цитокин, в основном участвующий в хемотаксисе и активации эозинофилов, является ведущим в патогенезе ЭГПА [73]. **Препараты на основе моноклональных антител к ИЛ5** (меполизумаб, реслизумаб) и их рецепторам (бенрализумаб) эффективны в отношении бронхиальной астмы с высокой степенью эозинофилии как в крови, так и в легких. В 2023 г. в Европе были опубликованы первые научно об-

основанные рекомендации по диагностике и лечению ЭГПА [74]. Для индукции ремиссии у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным ЭГПА без повреждения органов или других опасных для жизни осложнений рекомендована комбинация меполизумаба и ГК (см. табл. 2). Между тем у пациентов с тяжелой формой ЭГПА для поддержания ремиссии применяются РТМ, меполизумаб или ИД в сочетании с ГК (см. табл. 2) [74]. В настоящее время пациентам с нетяжелой формой ЭГПА и/или с рецидивирующими респираторными симптомами рекомендуются ГК и/или их комбинация с меполизумабом [75]. После 3 лет такого лечения около 50% пациентов могут прекратить прием ГК, даже при тяжелом течении или АНЦА-положительном ЭГПА [75]. Европейские рекомендации 2023 г. предполагают, что другие ингибиторы ИЛ5 или рецептора ИЛ5 могут применяться у пациентов, невосприимчивых к меполизумабу [74]. S. Nolasco и соавт. [76] представили равнозначные данные об эффективности и безопасности меполизумаба и бенрализумаба у пациентов с рефрактерным ЭГПА, леченных в течение 24 мес. Аналогичные результаты получены в 2024 г. в многоцентровом двойном слепом РКИ III фазы [77]. Последнее ретроспективное исследование продемонстрировало, что бенрализумаб сам по себе является эффективным средством лечения ЭГПА с рефрактерной астмой или респираторными симптомами и оказывает стероидсберегающее действие [78], а достигнутая ремиссия сохраняется в течение 2 лет [79].

Таким образом, стероидсберегающая стратегия способствует уменьшению числа осложнений, рецидивов и летальности, связанных с лечением ААВ. ГИБП повышают терапевтическую эффективность и значительно уменьшают число НЯ, обычно связанных с иммунотерапией, что открывает большие возможности для лечения и дает надежду пациентам с ААВ. Оптимизация терапии ГИБП станет основным направлением будущих фундаментальных исследований для подтверждения безопасности и эффективности этих препаратов при ААВ, особенно в долгосрочной перспективе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Beers JJBC, Vanderlocht J, Roozendaal C, Damoiseaux J. Detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) by indirect immunofluorescence. *Methods Mol Biol.* 2019; 1901:47–62. doi: 10.1007/978-1-4939-8949-2_4.
2. White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev.* 2023 Jan;22(1):103219. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103219. Epub 2022 Oct 22.
3. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Apr;30 Suppl 1:i14–22. doi: 10.1093/ndt/gfv022.
4. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Aug 27;6(1):71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y
5. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 May 1;59(Suppl 3):iii42–iii50. doi: 10.1093/rheumatology/keaa089.
6. Terrier B, Darbon R, Durel CA, et al. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides). *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Dec 29; 15(Suppl 2):351. doi: 10.1186/s13023-020-01621-3.
7. Yates M, Watts AR, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1583–94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133.
8. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1): 30–47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.
9. Cutolo M, Seriolo B, Pizzorni C, et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun Rev.* 2008 Dec;8(2):153–5. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.010. Epub 2008 Aug 12.
10. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Aug;16(8):437–447. doi: 10.1038/s41574-020-0341-0. Epub 2020 Apr 14.
11. Patel NJ, Jayne DRW, Merkel PA, et al. The Glucocorticoid Toxicity Index–Metabolic Domains, an abridged version of the Glucocorticoid Toxicity Index: post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol.* 2023 Jul;5(7):e413–e421. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00131-5.
12. Koshi EJ, Young K, Mostales JC, et al. Complications of corticosteroid therapy: a Comprehensive literature review. *J Pharm Technol.* 2022 Dec; 38 (6):360–367. doi:10.1177/87551225221116266.
13. Rice JB, White AG, Scarpatti LM, et al. Long-term systemic corticosteroid exposure: a systematic literature review. *Clin Therapeut.* 2017 Nov;39(11):2216–2229. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.09.011.
14. Yao TC, Huang YW, Chang SM, et al. Association between oral corticosteroid bursts

- and severe adverse events: a Nationwide population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 1;173(5):325-330. doi: 10.7326/M20-0432
15. Tan JA, Dehghan N, Chen W, et al. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2017 Sep;76(9):1566-1574. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210942.
16. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):488-494. doi: 10.1136/ard.2010.137778.
17. McGovern D, Williams SP, Parsons K, et al. Long-term outcomes in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 May 1;59(5):1076-1083. doi: 10.1093/rheumatology/kez388.
18. Rahmattulla C, Berden AE, Wakker SC, et al. Incidence of malignancies in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis diagnosed between 1991 and 2013. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Dec; 67(12):3270-8. doi: 10.1002/art.39317.
19. Bermas BL. Paternal safety of anti-rheumatic medications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Apr;64:77-84. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.09.004. Epub 2019 Oct 8.
20. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537.
21. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of reduced-dose vs high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021 Jun 1; 325(21):2178-2187. doi: 10.1001/jama.2021.6615.
22. Xiao Y, Guyatt G, Zeng L, et al. Comparative efficacy and safety of alternative glucocorticoids regimens in patients with ANCA-associated vasculitis: a systematic review. *BMJ Open.* 2022 Feb 25;12(2):e050507. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050507.
23. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773. Epub 2021 Jul 8.
24. Tieu J, Smith R, Basu N, et al. Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Apr 1;59(4):e24-e32. doi: 10.1093/rheumatology/kez640.
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
26. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1178-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206404. Epub 2015 Mar 4.
27. Charles P, Perrodeau E, Samson M, et al. Long-term rituximab use to maintain remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 4;173(3):179-187. doi: 10.7326/M19-3827. Epub 2020 Jun 2.
28. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jul;82(7):937-944. doi: 10.1136/ard-2022-223559. Epub 2023 Mar 23.
29. Magri SJ, Ugarte-Gil MF, Brance ML, et al. Pan American League of Associations for Rheumatology guidelines for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Lancet Rheumatol.* 2023 Aug;5(8):e483-e494. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00128-5. Epub 2023 Jul 6.
30. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4):684-701. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.016.
31. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169.
32. Gerard M, de Boysson H, Morello R, et al. Early infectious risk in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis according to remission-induction therapy. *Scand J Rheumatol.* 2023 Mar; 52(2):161-173. doi: 10.1080/03009742.2021.2001929. Epub 2022 Jan 20.
33. Vassilopoulos A, Vassilopoulos S, Kalligeros M, et al. Incidence of serious infections in patients with ANCA-associated vasculitis receiving immunosuppressive therapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2023 Mar 1;10:1110548. doi: 10.3389/fmed.2023.1110548. eCollection 2023.
34. Liu L, Lu H, Zou G, et al. Efficacy and safety of low-dose rituximab as induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with renal involvement: a Chinese case series. *BMC Nephrol.* 2023 Feb 8;24(1):28. doi: 10.1186/s12882-023-03075-8.
35. Ishikawa Y, Tokutsu K, Nakayamada S, et al. Short-term effectiveness and safety of rituximab versus cyclophosphamide for life-threatening ANCA-associated vasculitis: a propensity score analysis of the real-world nationwide database. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):103-111. doi: 10.1136/ard-2023-224472.
36. Robak T, Robak E. New anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of B-cell lymphoid malignancies. *BioDrugs.* 2011 Feb 1;25(1):13-25. doi: 10.2165/11539590-000000000-00000.
37. Amudala NA, Boukhilal S, Sheridan B, et al. Obinutuzumab as treatment for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Aug 30;61(9):3814-3817. doi: 10.1093/rheumatology/keab916.
38. Urlaub D, Zhao S, Blank N, et al. Activation of natural killer cells by rituximab in granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther.* 2019 Dec 11;21(1):277. doi: 10.1186/s13075-019-2054-0.
39. McGovern DP, McClure ME, Coates M, et al; ObiVas Investigators. Study protocol for a randomised, phase II, double-blind, experimental medicine study of obinutuzumab versus rituximab in ANCA associated vasculitis: ObiVas. *BMJ Open.* 2024 Jul 17;14(7):e083277. doi: 10.1136/bmjopen-2023-083277.
40. Do RK, Chen-Kiang S. Mechanism of BLyS action in B cell immunity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002 Feb;13(1):19-25. doi: 10.1016/s1359-6101(01)00025-9.
41. Carter LM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013 Oct;65(10):2672-9. doi: 10.1002/art.38074.
42. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, et al. Efficacy and safety of belimumab and azathioprine for maintenance of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jun;71(6):952-963. doi: 10.1002/art.40802. Epub 2019 Apr 16.
43. McClure ME, Gopaluni S, Wason J, et al. A randomised study of rituximab and belimumab sequential therapy in PR3 ANCA-associated vasculitis (COMBIVAS): design of the study protocol. *Trials.* 2023 Mar 11;24(1):180. doi: 10.1186/s13063-023-07218-y.
44. Trivioli G, Vaglio A. The rise of complement in ANCA-associated vasculitis: from marginal player to target of modern therapy. *Clin Exp Immunol.* 2020 Dec;202(3):403-6. doi: 10.1111/cei.13515. Epub 2020 Oct 5.
45. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=432014>
46. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tavneos-epar-product-information_en.pdf.
47. Jayne D, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. ADVOCATE Study Group. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386.
48. Jayne D, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep;28(9):2756-2767.

- doi: 10.1681/ASN.2016111179. Epub 2017 Apr 11.
49. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al. Adjunctive treatment with avacopan, an oral C5a receptor inhibitor, in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Nov; 2(11):662-671. doi: 10.1002/acr2.11185. Epub 2020 Oct 31.
50. Cortazar FB, Niles JL, Jayne D, et al. Renal recovery for patients with ANCA-associated vasculitis and low eGFR in the ADVOCATE trial of avacopan. *Kidney Int Rep*. 2023 Feb 3; 8(4):860-870. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.039. eCollection 2023 Apr.
51. Cortazar FB, Cerda J, Dhanani R, et al. Avacopan in patients with rapidly progressive glomerulonephritis requiring dialysis. *Kidney Int Rep*. 2023 May 29;8(8):1687-1691. doi: 10.1016/j.ekir.2023.05.017. eCollection 2023 Aug.
52. Abe Y, Minowa K, Kogami M et al. Avacopan is possibly associated with the improvement of ANCA-associated vasculitis activity without decreasing ANCA titres: a four-case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Nov 2; 62(11):e317-e318. doi: 10.1093/rheumatology/kead191.
53. Van Leeuwen JR, Bredewold OW, van Dam LS, et al. Compassionate use of avacopan in difficult-to-treat antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int Rep*. 2021 Dec 8;7(3):624-628. doi: 10.1016/j.ekir.2021.11.036. eCollection 2022 Mar.
54. Coles AJ, Cox A, Le Page E, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol*. 2006 Jan;253(1): 98-108. doi: 10.1007/s00415-005-0934-5. Epub 2005 Jul 27.
55. Gopaluni S, Smith R, Goymer D, et al. Alemtuzumab for refractory primary systemic vasculitis-a randomised controlled dose ranging clinical trial of efficacy and safety (ALEVIATE). *Arthritis Res Ther*. 2022 Apr 1; 24(1):81. doi: 10.1186/s13075-022-02761-6.
56. Ortiz-Fernandez L, Carmona EG, Kerick M, et al. Identification of new risk loci shared across systemic vasculitides points towards potential target genes for drug repurposing. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jun;82(6):837-847. doi: 10.1136/ard-2022-223697. Epub 2023 Feb 16.
57. Mettler C, Durel CA, Guilpain P, et al. Off-label use of biologics for the treatment of refractory and/or relapsing granulomatosis with polyangiitis. *Eur J Intern Med*. 2022 Feb; 96:97-101. doi: 10.1016/j.ejim.2021.10.028. Epub 2021 Oct 27.
58. Langford CA, Monach PA, Specks U, et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1376-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204164. Epub 2013 Dec 9.
59. Kamesh L, Harper L, Savage CO. ANCA-positive vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jul;13(7):1953-60. doi: 10.1097/01.asn.0000016442.33680.3e.
60. Bala MM, Malecka-Massalska TJ, Koperny M, et al. Anti-cytokine targeted therapies for ANCA-associated vasculitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 29; 9(9):CD008333. doi: 10.1002/14651858. CD008333.pub2.
61. Morgan MD, Drayson MT, Savage CO, Harper L. Addition of infliximab to standard therapy for ANCA-associated vasculitis. *Nephron Clin Pract*. 2011;117(2):c89-97. doi: 10.1159/000319655. Epub 2010 Aug 6.
62. Silva F, Seo P, Schroeder DR, et al. Solid malignancies among etanercept-treated patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): long-term followup of a multi-center longitudinal cohort. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2495-503. doi: 10.1002/art.30394.
63. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF-alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Mar;15(3):717-21. doi: 10.1097/01.asn.0000114554.67106.28.
64. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, et al. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Nov; 41(11):1303-7. doi: 10.1093/rheumatology/41.11.1303.
65. Kleinert J, Lorenz M, Köstler W, et al. Refractory Wegener's granulomatosis responds to tumor necrosis factor blockade. *Wien Klin Wochenschr*. 2004 May 31;116(9-10):334-8. doi: 10.1007/BF03040906.
66. Laurino S, Chaudhry A, Booth A, et al. Prospective study of TNF-alpha blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Oct;25(10):3307-3314. doi:10.1093/ndt/gfq187. Epub 2010 Apr 5.
67. Chen M, Kallenberg CG. ANCA-associated vasculitides — advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Nov; 6(11):653-64. doi: 10.1038/nrrheum.2010.158. Epub 2010 Oct 5.
68. Krajewska Wojciechowska J, Koscielska-Kasprzak K, Krajewski W, Morawski K. Serum levels of interleukin-32 and interleukin-6 in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: association with clinical and biochemical findings. *Eur Cytokine Netw*. 2019 Dec 1;30(4):151-159. doi: 10.1684/ecn.2019.0439.
69. Antonio AA, Santos RN, Abariga SA. Tocilizumab for giant cell arteritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 13;5(5): CD013484. doi: 10.1002/14651858. CD013484.pub3.
70. Tang PF, Xu LC, Hong WT, Shi HY. Successful treatment of granulomatosis with polyangiitis using tocilizumab combined with glucocorticoids: a case report. *World J Clin Cases*. 2023 Feb 16;11(5):1144-1151. doi: 10.12998/wjcc.v11.i5.1144.
71. Berti A, Cavalli G, Campochiaro C, et al. Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: rationale for successful treatment with tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Aug;45(1):48-54. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.002. Epub 2015 Feb 20.
72. Sakai R, Kondo T, Kikuchi J, et al. Corticosteroid-free treatment of tocilizumab monotherapy for microscopic polyangiitis: a single-arm, single-center, clinical trial. *Mod Rheumatol*. 2016 Nov;26(6):900-907. doi: 10.3109/14397595.2016.1160968. Epub 2016 Apr 21.
73. Vega Villanueva KL, Espinoza LR. Eosinophilic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Jan 11;22(1):5. doi: 10.1007/s11926-020-0881-2.
74. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jun;19(6):378-393. doi: 10.1038/s41584-023-00958-w. Epub 2023 May 9.
75. Yamane T, Hashiramoto A. Mepolizumab exerts crucial effects on glucocorticoid discontinuation in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a retrospective study of 27 cases at a single center in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2023 Jun 26; 25(1):110. doi: 10.1186/s13075-023-03097-5.
76. Nolasco S, Portacci A, Campisi R, et al. Effectiveness and safety of anti-IL-5/R biologics in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a two-year multicenter observational study. *Front Immunol*. 2023 Jun 30;14: 1204444. doi: 10.3389/fimmu.2023.1204444. eCollection 2023.
77. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. Benralizumab versus mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2024 Mar 7;390(10):911-921. doi: 10.1056/NEJMoa2311155. Epub 2024 Feb 23.
78. Cottu A, Groh M, Desaintjean C, et al. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Dec; 82(12):1580-1586. doi: 10.1136/ard-2023-224624. Epub 2023 Aug 7.
79. Nanzer AM, Maynard-Paquette AC, Alam V, et al. Long-term effectiveness of benralizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Mar;12(3):724-732. doi: 10.1016/j.jaip.2024.01.006. Epub 2024 Jan 9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

09.06.2024/17.08.2024/21.08.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (государственное задание № РК 122040400024-7) и международного научного сотрудничества ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Россия) и НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» (Казахстан).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of research work (state assignment № РК 122040400024-7) and international scientific cooperation of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Russia) and the Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov" (Kazakhstan).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Исаева Б.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

Дильманова Д.С. <https://orcid.org/0000-0001-9482-1878>

Исаева С.М. <https://orcid.org/0000-0002-0020-8464>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>